

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Autoradiographische Untersuchungen
über die Cyclusveränderungen,
die Schwangerschaftshyperplasie und das
Fibroadenom der Rattenbrustdrüse

von

FRANZ DIETER DASCHNER

München

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE CYCLUSVER-
ÄNDERUNGEN, DIE SCHWANGERSCHAFTSHYPERPLASIE UND DAS
FIBROADENOM DER RATTENBRUSTDRÜSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

FRANZ DIETER DASCHNER

aus Regensburg

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Herr Prof. Dr. M. Eder
Mitberichterstatter:	Herr Prof. Dr. W. Büngeler
Dekan:	Herr Prof. Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung: 5. 4. 1966	

Fotodruck: Mikrokopie GmbH . München . Bruderstr. 9

M E I N E R M U T T E R

INHALTSVERZEICHNIS

- I Einleitung
- II Methode
- III Befunde
 - A) Cyclusveränderungen mit Diskussion
 - B) Fibroadenom und Schwangerschafts-
hyperplasie mit Diskussion
- IV Zusammenfassung
- V Literatur

I. EINLEITUNG:

Seit dem Beginn der Hormonforschung war die hormonelle Regulation der Brustdrüse bei Mensch und Tier Gegenstand des Interesses von vielen Arbeitsgruppen (Turner (78), Folley (31), Dabelow (20)).

Die in den letzten drei Jahrzehnten zunehmend bessere Verfügbarkeit von nahezu sämtlichen bekannten Hormonen in reiner Form erforderten auch eine ständige Wandlung und Verbesserung der Methodik zur Erforschung ihrer Wirksamkeit an den verschiedenen Erfolgsorganen.

Besonders zur Darstellung der normalen und pathologischen Wachstumsvorgänge an der Brustdrüse wurden eine Reihe von quantitativen und statistischen Methoden entwickelt: Bei den Tierarten (vor allem Ratte und Maus), bei denen die Brustdrüse nach Herausnahme flache Gewebstücke darstellen, ist die klassische Methode die Gesamtpräparation des Drüsenkörpers mit Entfernung des Bindegewebes und die anschließende Herstellung von Quetschpräparaten. Von solchen Präparaten kann die vom Gangsystem eingenommene Fläche direkt ausgemessen und quantitativ bestimmt werden (Cowie und Folley (17)).

Vor allem für die Untersuchungen an der laktierenden Mamma wurde von Richardson (68) eine Methode ausgearbeitet, die es ermöglicht, die innere Oberfläche der Gesamtheit der Alveolen zu bestimmen. Sie basiert auf der Technik von Short (72), die dieser zur Messung der Innenfläche der Lungenalveolen verwendete.

Der fortlaufenden Beschreibung der Veränderungen in der Brustdrüse in einem bestimmten zeitlichen Abstand bedienten sich in ihren früheren Arbeiten vor allem Turner und seine Mitarbeiter (Turner und Gomez (77)). Dabei wählten sie als Indikator für das Wachstum die Anzahl der Endknospen.

Die direkte Ausmessung von Länge und Breite des gesamten Brustdrüsenkörpers wurde von Gardner und Strong (34) angegeben.

Die Technik der relativen Wachstumsanalyse (Huxley und Teissier (45)), die die Größe der Mamma in Beziehung zur Körpergröße des Tieres setzt, wurde am Rhesusaffen (Folley et al. (30)) und später auch an der Ratte angewandt (Cowie und Folley (16)).

Die bisher besprochenen quantitativen Methoden haben den Nachteil, daß sie sehr zeitraubend und mühsam sind. Deshalb versuchte man vollmechanisierte Zählmethoden in Zusammenhang mit biochemischen Testen zu entwickeln.

Eine dieser häufig benutzten Techniken ist die Messung des DNS-Gehaltes, der für ein bestimmtes Gewebe relativ konstant sein soll (Vendrely (79)) und daher entsprechend der Anzahl der Zellen in einem Gewebe als Maßstab für die Zunahme an Gewebe und somit für das Wachstum gilt. An der Brustdrüse wurden solche Untersuchungen während der Schwangerschaft und Laktation der Ratte durchgeführt (Kirkham und Turner (46)), Shimizu (71), Greenbaum und Slater (37). Einige Autoren jedoch äußerten den Zweifel an der Konstanz des DNS-Gehaltes unter allen Bedingungen (Brachet (8)) und so sollten nach Griffith und Turner (38) Ergebnisse, die mit dieser Methode erhalten wurden, mit Vorsicht interpretiert werden.

Weitere biochemische Untersuchungen, die zur Messung des Brustdrüsenwachstums verwendet wurden, sind die Bestimmung des Eisengehaltes der Drüse (Rawlinson und Pierce (67)) und die Bestimmung des Gesamtgehaltes an alkalischer Phosphatase im Drüsenepithel (Huggins und Mainzer (44)).

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Methoden verknüpft: Mit Hilfe der Autoradiographie nach Zufuhr von H_3 -Thymidin und der Errechnung des Markierungsindex (= Verhältnis markierter Zellen zu unmarkierten Zellen in %) wurde versucht, die unterschiedliche Wachstumsintensität in der normalen Brustdrüse der Ratte darzustellen. H_3 -Thymidin wird nach i.p.-Applikation in etwa 40 Minuten voll verwertet bzw. wieder ausgeschieden; die in dieser Zeit in DNS-Synthese befindlichen Zellen bauen mit Tritium markiertes Thymidin in die Kernsubstanz ein, so daß der Markierungsindex ein

Maß für Wachstum ergibt. Mit Hilfe von vergrößernden Projektionszeichnungen vom Fibroadenom und der Schwangerschaftshyperplasie der Rattenmammar wurde die Wachstumsintensität exakt topographisch in ihrer Verteilung lokalisiert.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht (Eder und Daschner (25)).

II. METHODE:

Tierversuche:

Zur Untersuchung der Cyclusveränderungen an der Mammar der Ratte wurden 15 Tiere (Stamm Sprague-Dawley) von 160 - 180 g Gewicht in einem Alter von 12 - 14 Wochen verwandt. Zur Bestimmung der Cyclusphasen und der Gesamtdauer des Cyclusablaufes wurden täglich vormittags und nachmittags Scheidenabstriche entnommen, die luftgetrockneten Abstriche 10 Min. in Methylalkohol-absol. Alkohol (zu gleichen Teilen) fixiert und mit Hämatoxylin (5 Min.) und Eosin (1 Min.) gefärbt. Die Tötung erfolgte nach Bestimmung der einzelnen Cyclusabschnitte durch Dekapitation in Athernarkose. Die Untersuchungen über das spontane Fibroadenom der Ratte wurden an 2 (325 g und 360 g) durchschnittlich 2 Jahre alten Tieren, die Untersuchungen über die Schwangerschaftshyperplasie an einem 1 Jahr alten Tier von 400 g Gewicht 4 Tage vor dem Wurf durchgeführt.

Autoradiographische Technik:

Um Tagesschwankungen im Markierungsindex auszuschließen wurden sämtliche Tiere vormittags zwischen 9.00 Uhr und 11.00 Uhr getötet. Die Tiere der ersten Versuchsreihe (Cyclusbestimmungen) erhielten i.p. $3,0 \mu\text{C}/\text{I g}$ Körpergewicht, die Fibroadenomtiere und das Tier mit der Schwangerschaftshyperplasie der Mammar $2,5 \mu\text{C}/\text{I g}$ Körpergewicht H_3 -Thymidin. (Verwertungszeit: 1 Stunde, spez. Aktivität: 1900 mc/mMol). Die entnommenen Mammae (4 von jedem Tier) und Fibroadenome wurden mindestens 24 Stunden in 10 % Formol fixiert, nach

Paraffineinbettung wurden von 5 - 7 μ dicken Schnitten autoradiographische Präparate hergestellt. (Flüssige Emulsion 3H_2 , Ilford, London). Die Expositionszeiten lagen zwischen 14 und 21 Tagen. Sämtliche Autoradiogramme wurden nach der photographischen Entwicklung durch die Emulsion hindurch mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Auswertung der Autoradiogramme:

Zur Darstellung der unterschiedlichen Markierungsstärke in den verschiedenen Abschnitten des Drüsenbaumes der normalen Mamma, des Fibroadenoms und der Schwangerschaftshyperplasie wurde eine Unterteilung der Ganggröße vorgenommen (0 - 15, 15 - 25, 25 - 40, 40 -), wobei die Zahlen jeweils der Anzahl der Zellen pro Gangquerschnitt entsprechen. Der Gruppe 0 - 15 Zellen pro Lumenquerschnitt entsprechen im wesentlichen die Endknospen und Alveolen. Um beim Vergleich der einzelnen Ganggrößen Fehler auszuschalten wurden jeweils nur gleichmäßig runde Gangquerschnitte und Alveolen ausgezählt und der Markierungsindex (markierte Zellen/unmarkierte Zellen) für die entsprechende Gruppe dieser vier Größenklassen ermittelt (Gesamtzahl der gezählten Zellen: Cyclusveränderungen 22100, Schwangerschaftshyperplasie 4580, Fibroadenom 9870).

Um die Ungleichmäßigkeit in Stärke und Lokalisation des Markierungsindex zu veranschaulichen, wurde von einem Fibroadenom in einer beliebigen Schnitthöhe mittels eines Zeichenmikroskops eine Übertragung des Schnittes auf einen Zeichenkarton durchgeführt. Die unterschiedliche Markierungsstärke in dem topographisch genau wiedergegebenen Fibroadenomschnitt ist durch eine verschiedenartige Schraffierung gekennzeichnet. Ebenso wurde mit einem Schnitt der Schwangerschaftshyperplasie verfahren und dieselbe Projektionszeichnung angefertigt.

III. BEFUNDE:

A) Cyclusveränderungen an den Brustdrüsen der Ratte:

Die meisten Untersucher, die sich mit den Cyclusveränderungen an Versuchstieren befaßten, richteten ihr Hauptaugenmerk auf die cyclusbedingten Veränderungen am Vaginalepithel, die im wesentlichen durch die ovariellen Steroide Östrogen und Progesteron hervorgerufen werden (Allen, Danforth, Doisy (4)). In einer grundlegenden Arbeit von Long und Evans (52) wurden die für Ratten gültigen Cyclusphasen und deren Dauer dargestellt. Heute ist folgende Einteilung und Nomenklatur der Cyclusphasen üblich:

- a) Östrus (Brunst), Dauer bis zu 25 Stunden, an dessen Ende bei spontan ovulierenden Säugern, zu denen die Ratten gehören, die Ovulation erfolgt; im Scheidenabstrich charakterisiert durch kernlose, rote, teilweise verklumpte Schollen.
- b) Metöstrus, Dauer etwa 8 Stunden, im Scheidenabstrich charakterisiert durch Abnahme der roten Östrusschollen und Zunahme von Leucocyten.
- c) Diöstrus, Dauer ungefähr 55 Stunden, läßt im Scheidenabstrich eine Menge von Leucocyten, die in basophilem Schleim eingebettet sind, sowie kleine polygonale Zellen erkennen.
- d) Proöstrus, Dauer etwa 14 Stunden, das Vorstadium zur Brunst, zeigt im Scheidenabstrich nur mehrreihige kleine Epithelzellen, deren runder Kern zentral liegt.

Nach diesen Angaben wurden in der vorliegenden Arbeit die Cyclusphasen bestimmt und im Blindversuch abgesichert. Wie bereits oben erwähnt, wurde eine exakte Klassifizierung der verschiedenen Ganggrößen vorgenommen (1: 0 - 15 Zellen/Lumenquerschnitt: Endknospen und Alveolen; 2: 15 - 25 Zellen/Lumenquerschnitt: kleine Gänge; 3: 25 - 40 Zellen/Lumenquerschnitt: größere Gänge; 4: 40 - Zellen/Lumenquerschnitt: große Gänge.)

Die an der menschlichen Brustdrüse übliche Einteilung der Ganggrößen in Ausführungsgang, Sinus lactifer, kleinere und größere Milchgänge (Bargmann (6)) ist nicht ohne weiteres

auf die Ratte übertragbar, zumal sich der Entwicklungstypus der menschlichen Mamma und der von Ratte und Maus in mancher Beziehung unterscheidet (Dabelow (20)).

Schon sehr früh wurde festgestellt, daß abgesehen von den Genitalorganen auch die Brustdrüsen beim Menschen (Moszkowicz (63)), sowie bei Tieren (Wieser (80)), Cole (14) während des Sexualcyclus bestimmte histologische Veränderungen erkennen lassen. Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß in den einzelnen Cyclusphasen die verschiedenen Abschnitte des Drüsenbaumes einen unterschiedlichen Markierungsindex und somit eine unterschiedliche Wachstumsintensität aufweisen:

1) Diöstrus (Abb. I, Tiere M und N):

Für den Diöstrus ist charakteristisch, daß der Markierungsindex von Endknospen, Alveolen und den verschiedenen Ganggrößen ziemlich einheitlich ist und nur gering um einen Mittelwert von 0,9 % schwankt. Besonders auffällig ist jedoch bei beiden Tieren ein Befund, der sich lediglich auf die großen Gänge bezieht: Während nämlich die Mehrzahl der großen Gänge des Tieres M bezüglich des Markierungsindex nicht wesentlich vom Mittelwert abweicht, zeigen 3 Gänge dieser Größenklasse, die dicht beisammen liegen und somit einer Gangverzweigung angehören, einen erheblich höheren Index. Dies ist in Abb. I durch die schmale hohe Säule, die der Größenklasse 4 aufgesetzt ist, dargestellt. Das Tier N bietet eine Parallele dazu; jedoch ist von der Abweichung in der Größenklasse 4 nur ein Gang betroffen und der Markierungsindex erreicht nicht die Höhe wie bei Tier M. Bei beiden Tieren lassen sich die Veränderungen an den großen Gängen über mehrere Schnitte verfolgen, ohne daß sich eine signifikante Änderung der Markierungsstärke erkennen ließe.

2) Proöstrus (Abb. 2, Tiere A, B, C, D):

Sehr viel komplizierter sind die Verhältnisse im Proöstrus. Eine dem Diöstrus ähnliche Verteilung des Index in den verschiedenen Ganggrößen kommt dem Tier C zu; wiederum ist es ein Gang der Größenklasse 4, der sich von den übrigen

Abb.1

DIÖSTRUS

- 1:Endknospen, Alveolen
2:Kleine Gänge
3:Größere Gänge
4:Große Gänge

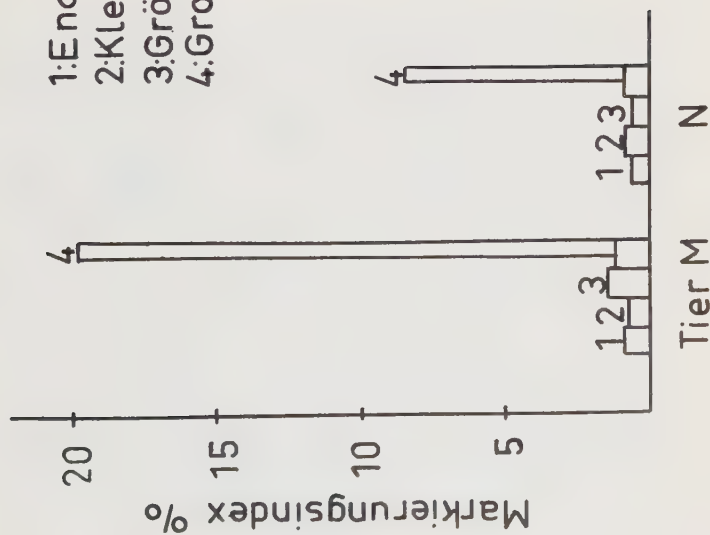
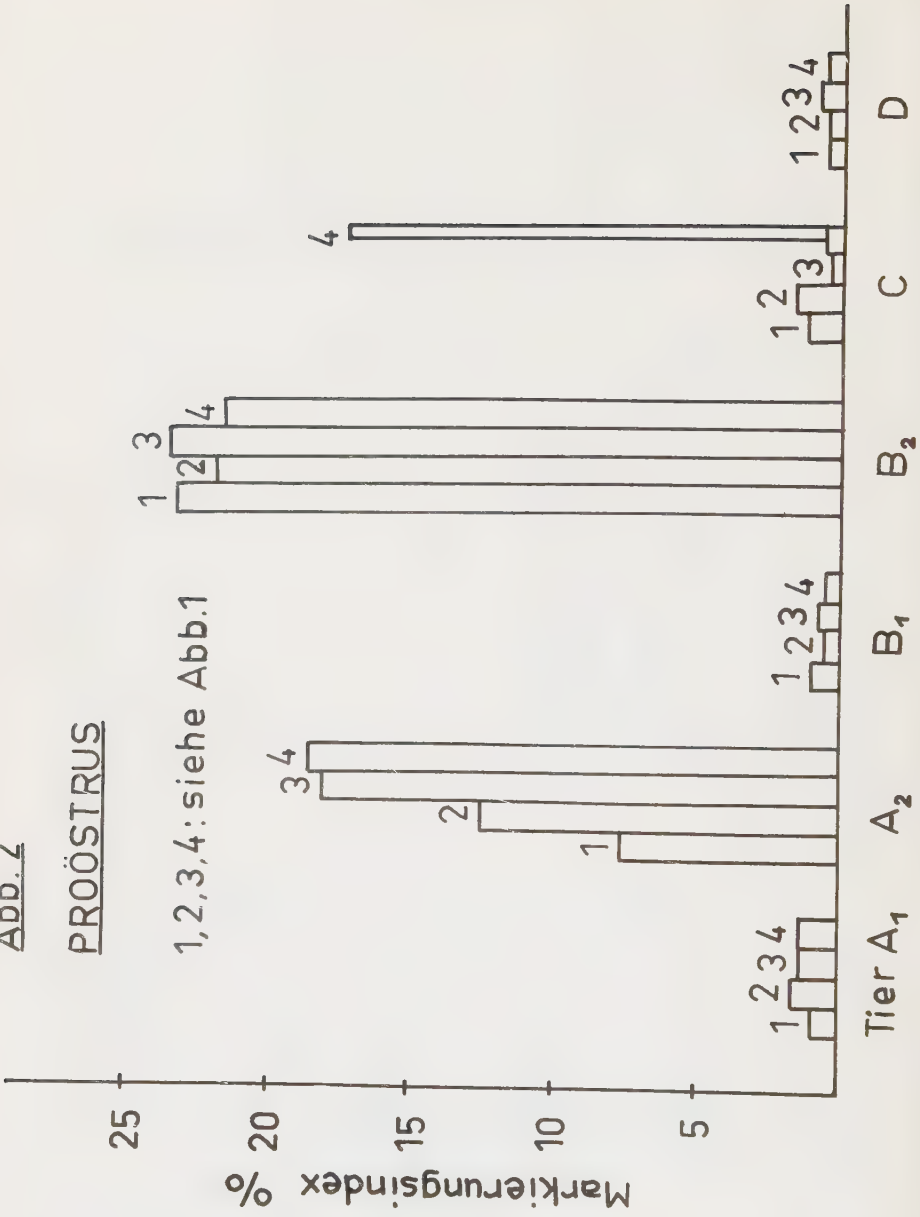


Abb. 2

PROÖSTRUS

1, 2, 3, 4: siehe Abb. 1



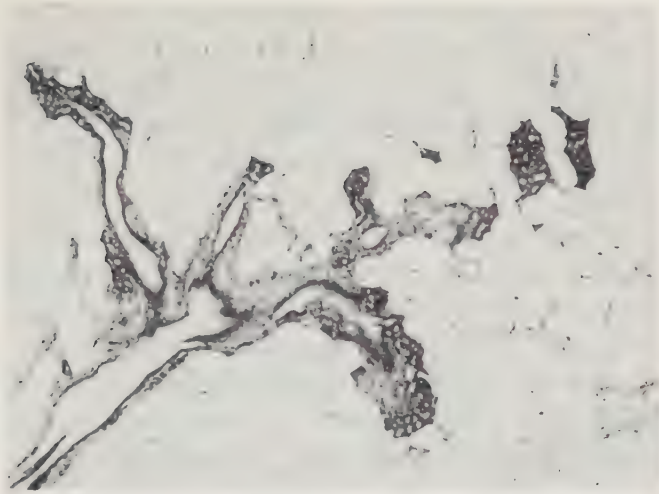


Abb. 3 Proöstrus: Ausschnitt aus einer Brustdrüse mit sogenannter lobulo-alveolärer Struktur (170fache Vergr., H.E.-Färbung)

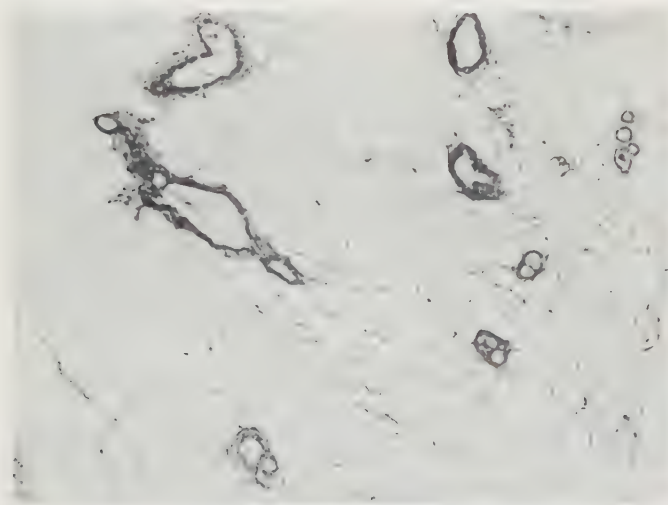


Abb. 4 Proöstrus: Weitere Brustdrüse desselben Tieres wie in Abb. 3 mit deutlichen Strukturunterschieden ohne lobulo-alveoläre Struktur (170fache Vergr., H.E.-Färbung)

durch sehr starke Markierung unterscheidet und über mehrere Serienschritte verfolgen läßt. Die Tiere A (Mamma AI), B (Mamma BI) und D stimmen insofern überein, als der Markierungsindex in allen Größenklassen niedrig ist und in den einzelnen Ganggrößen nur wenig voneinander abweicht. Bei den Tieren A und B tritt jedoch ein sehr auffälliger Befund hinzu. Die bei allen übrigen Tieren entnommenen und untersuchten 4 Mammae bieten während der einzelnen Cyclusphasen bezüglich der histologischen Veränderungen und des Markierungsindex ein einheitliches Bild, so daß von jedem Tier nur jeweils eine Brustdrüse ausgezählt und graphisch dargestellt zu werden brauchte. Im Gegensatz dazu finden sich bei den Tieren A und B in zwei weiteren Mammae (Mamma A2 des Tieres A und Mamma B2 des Tieres B) erhebliche Abweichungen der histologischen Struktur und des Markierungsindex. Der Markierungsindex liegt in sämtlichen Ganggrößen und Alveolen sehr viel höher und hat beim Tier A eine von den Alveolen zu den großen Gängen ansteigende Tendenz, beim Tier B mit Ausnahme der Größenklasse 3 eine absteigende Tendenz. Der Unterschied in der histologischen Struktur ist erheblich: die Mammae AI und BI zeigen eine Struktur, die im anglo-amerikanischen Schrifttum als lobulo-alveoläre Struktur (Turner (78), Curtis (18)) bezeichnet wird: Die von einem Hauptgang abgehenden kleinen Gänge tragen als Endverzweigungen traubenähnlich angeordnete Bündel von Endknospen und Alveolen in völlig regelmäßiger Anordnung (Abb. 3).

Eine ganz andere Struktur, die in der Literatur nicht besonders benannt, jedoch mehrfach beschrieben wurde (Cole (14), Turner (78)), kann in den Mammae A2 und B2 beobachtet werden: Die Endknospen und Alveolen liegen unregelmäßig verstreut im Fettgewebe ohne Zuordnung zu einer traubenförmigen Anordnung; ebensowenig findet sich eine charakteristische Zuordnung der kleinen Gänge zu den Alveolen (Abb. 4).

Abb.5
ÖSTRUS

1,2,3,4: siehe Abb.1

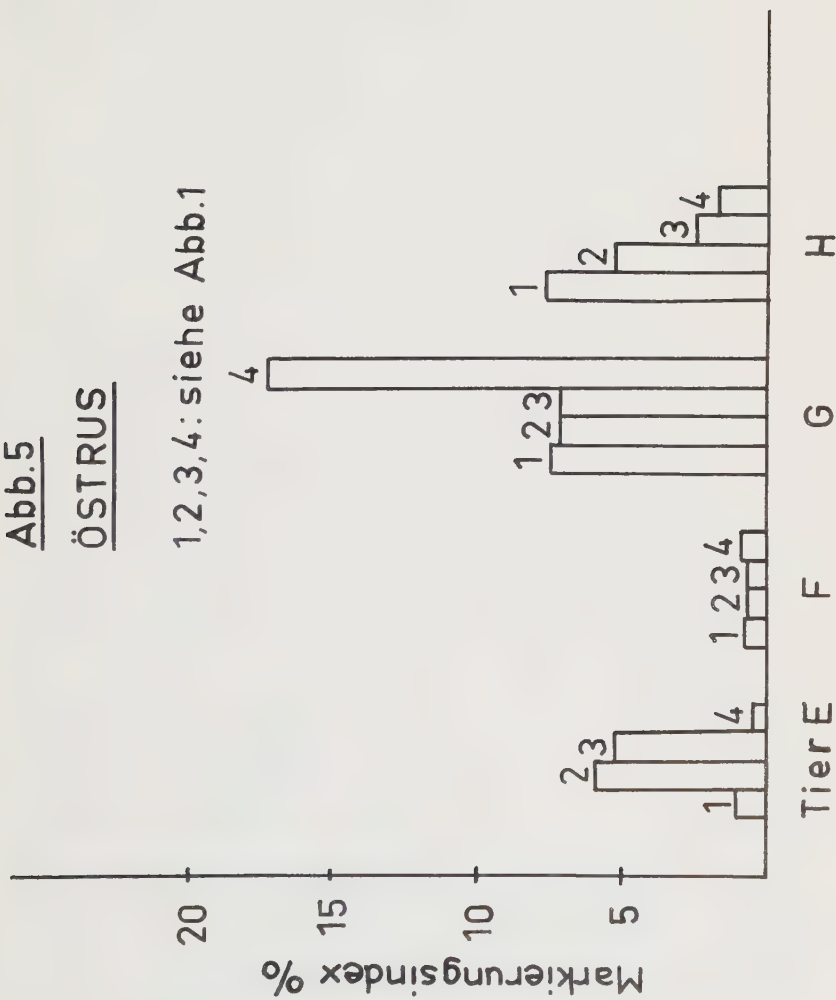
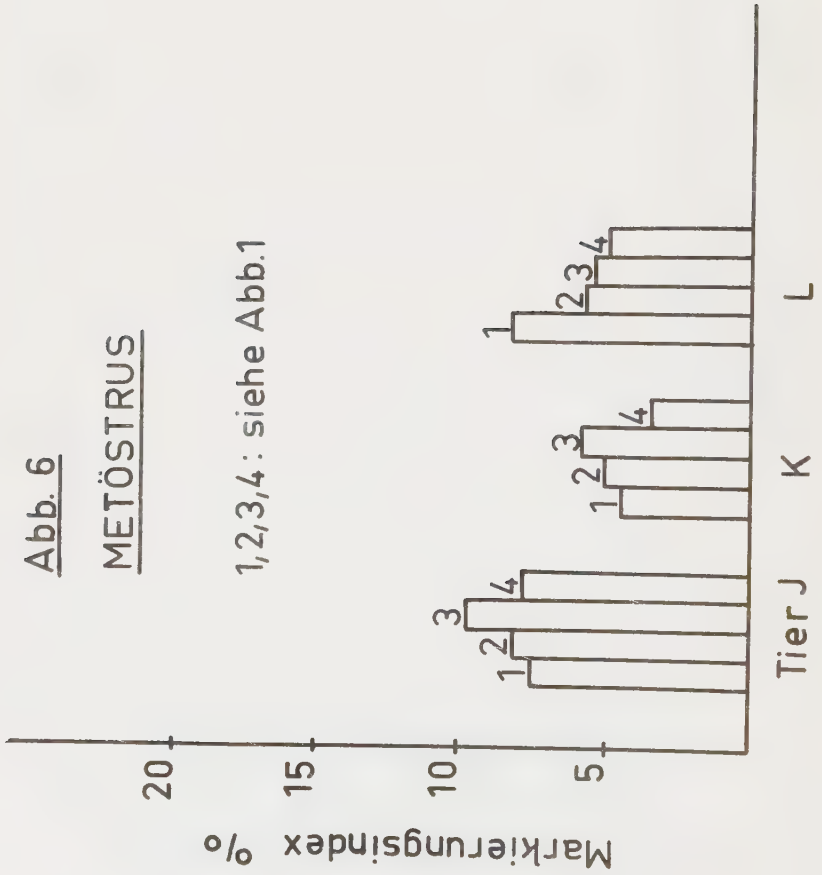


Abb. 6

METÖSTRUS

1,2,3,4: siehe Abb.1



3) Östrus (Abb. 5, Tiere E, F, G, H):

Obwohl alle Tiere, die sich im Östrus befinden, im Scheidenabstrich ein völlig gleichartiges Bild bieten, aus dem ohne Zweifel die Cyclo-diagnose Östrus gestellt werden kann, ist der Befund an den Mammæ uneinheitlich. Einen insgesamt hohen Markierungsindex erkennt man bei Tier G, einen im Durchschnitt sehr niedrigen Markierungsindex bei Tier F. Etwa zwischen beiden liegen die Tiere E und H. Eine eindeutig absteigende Tendenz der Wachstumsintensität in den einzelnen Größenklassen der Gänge zeigt das Tier H, völlig ungeordnet erscheint die Verteilung des Markierungsindex in den Größenklassen bei den Tieren E und G, zumal die großen Gänge beim Tier E sehr wenig, beim Tier G dagegen sehr stark markiert sind.

4) Metöstrus (Abb. 6, Tiere I, K, L):

Klarer als beim Östrus, zumindest bei den Tieren I und K, sind die Verhältnisse im Metöstrus. Bei beiden Tieren ist von den Alveolen zu den mittleren Gängen (Größenklasse 3) ein Anstieg des Markierungsindex zu verzeichnen, der dann in den großen Gängen wieder absinkt. Abweichend davon verhält sich das Tier L: Am stärksten markiert sind die Alveolen und Endknospen, während sich in den verschiedenen Größenklassen der Gänge eine Abnahme der Wachstumsintensität erkennen läßt.

Diskussion der bisherigen Befunde:

Wie Untersuchungen an den verschiedensten Versuchstieren ergaben, stehen die Brustdrüsen unter der hormonellen Einwirkung und Regulation von Nebennierenrindenhormonen (Flux (28)), Thyroxin (Jakobson (48)), Insulin (Jakobson (47)), Hypophysenvorderlappenhormonen (Turner (78), Lyons (53) (54)), sowie Östrogen und Progesteron (Turner (78), Höhn (42), Flux (28), Geschickter und Hartmann (35)). Allein die Aufzählung der an der Regulation des Wachstums beteiligten Hormone macht klar, wie außerordentlich komplex die Frage sein muß, welche Hormone oder Hormonkombinationen an wel-

chen Strukturen im Drüsenkörper angreifen, zumal das sogenannte lobulo-alveoläre System und das Gangsystem unterschiedlich reguliert werden (Turner (78), Cowie und Folley (17), Flux (29)).

Weiterhin ist schon seit langem bekannt, daß die einzelnen Versuchstiere sich unterschiedlich verhalten (Turner (78) und beispielsweise die an der Maus gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Ratte übertragen werden können (Nandi (64)). Die Schwierigkeit der Interpretation wird deutlich, wenn im folgenden eine kurze Zusammenstellung der auf die Brustdrüsen von Versuchstieren, meistens Ratte und Maus, einwirkenden Hormone gegeben wird:

a) Insulin, Thyroxin, Nebennierenrindenhormone:

Nachdem der wachstumsfördernde Effekt von Insulin bei Ratten nachgewiesen worden war (Salter und Best (70)), konnten Ahren, Etienne (1), Ahren und Jacobsohn (2) und Jacobsohn (47) an der hypophysektomierten und ovariectomierten Ratte zeigen, daß Östrogen und Progesteron zu einer stärkeren Ausbreitung des Gangsystems führen, wenn gleichzeitig bestimmte Dosen von langwirksamem Insulin gegeben werden. Dieser Effekt des Insulins kann durch Gaben von Cortison unterdrückt werden (Ahren und Jacobsohn (3)), durch Thyroxin jedoch noch weiter verstärkt werden (Jacobsohn (48)). Geringe Grade von Hypothyreoidismus fördern bei der Ratte die Entwicklung des lobulo-alveolären Systems (Folley (53)), während die Maus auf diesen Zustand mit einer allgemeinen Entwicklungshemmung der Brustdrüse reagiert. Hingegen fanden Chen et al. (12) nach Entfernung der Nebennieren, Hypophyse und Schilddrüse an der Ratte, daß zur Induktion des Mammawachstums kein Thyroxin nötig ist, wenn gleichzeitig Östrogen, Progesteron, Prolaktin, STH und Cortisol gegeben werden.

Die Wirkung der Nebennierenhormone ist nach Flux (28) einerseits abhängig von geringen Änderungen der chemischen Struktur: In Stellung II hydroxylierte Corticoide hemmen die Wirkung des Östrogens auf das Gangwachstum der ovariectomierten, virginellen Maus, wohingegen II-Desoxycortiko-

steron die Wirkung des Östrogens verstärken. Andererseits ist die Wirkung der Nebennierenrindenhormone weitgehend von der hormonellen Balance des Gesamtorganismus abhängig (Ahren und Jacobsohn (3)). So bewirkt Cortison bei hypophysektomierten und ovariectomierten Ratten eine Proliferation des Gangepithels, während die nicht operierten Tiere mit Sekretion und Entwicklung von Alveolen reagieren.

b) Hypophysenvorderlappenhormone:

Nachdem Stricker und Grueter (74) mit Hypophysenvorderlappenextrakten eine Stimulation der Laktation hervorrufen konnten, gelang es zu beweisen, daß Hypophysenvorderlappenextrakte an ovariectomierten Tieren auch das Wachstum der Brustdrüsen fördern, wobei Östrogen und Progesteron keine oder nur eine geringe Wirkung an hypophysektomierten Tieren entfalten. Turner und seine Mitarbeiter (Turner (78), Turner und Gomez (77), Turner und Schultze (76), Trentin und Turner (75)), die sich eingehend mit diesem Problem beschäftigten, postulierten später die sogenannte "Mammogen-Theorie", welche besagt, daß von der Hypophyse ein spezifischer, nur das Mammapwachstum induzierender Faktor gebildet wird. Diese Theorie blieb nicht unwidersprochen, nachdem Lyons (53) mit Prolaktin eine mammogene Wirkung an Kaninchen erzielen konnte. Eine endgültige Klärung der Frage steht noch aus (Folley und Wallpress (32)). Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormonen auf die Rattenbrustdrüse wurde im wesentlichen ebenfalls von Lyons und seinen Mitarbeitern dargestellt. Lyons (54) konnte zeigen, daß Östrogen, Progesteron und Prolaktin an hypophysektomierten und ovariectomierten Ratten (Long-Evans) die Entwicklung des lobulo-alveolären Systems bewirken. Der Grad der Entwicklung war jedoch ausgeprägter, wenn ovariectomierte Ratten mit intakten Hypophysen nur Östrogen und Progesteron erhielten. Fügt man zu der Hormonkombination Östrogen, Progesteron und Prolaktin noch STH hinzu, so war die Entwicklung des lobulo-alveolären Systems noch fortgeschrittener (Lyons, Li und Johnson (55)). In neueren Versuchen beobachteten Lyons et al. (56), daß STH einen direkten Wachstumseffekt auf das Gang-

system ausübt, jedoch ist bei hypophysektomierten und ovariectomierten Ratten noch Östrogen nötig, um ein normales Gangwachstum zu erzeugen.

c) Östrogen, Progesteron:

Schon sehr früh wurde erkannt, daß bei Ratten im allgemeinen Östrogen für das Wachstum des Gangsystems verantwortlich ist, wohingegen Progesteron die Entwicklung des lobulo-alveolären Systems bewirkt (Turner (78), Folley und Mallpress (32), Cowie und Folley (17)). Durch neuere Untersuchungen wurden diese Befunde bestätigt, jedoch dahingehend abgeändert, daß sich neben Progesteron auch Östrogen an der Stimulation des lobulo-alveolären Systems beteiligt (Curtis (18), Silver (73)). Außerdem wurde das optimale Verhältnis von Östrogen zu Progesteron bestimmt und mit 1 : 400 und 1 : 3000 - 5000 angegeben (Kirkham und Turner (46), Lyons et al. (55, 56)). Es wurde jedoch darauf hingewiesen, daß bei nur östrogenbehandelten, ovariectomierten Tieren die Wirkung des von der Nebennierenrinde produzierten Progesterons außer acht gelassen wurde (Höhn (42), Trentin und Turner (75)).

Um nun diese kurz zusammengestellten wesentlichen Ergebnisse auf die Befunde der vorliegenden Arbeit übertragen zu können, muß geklärt werden, welche Hormone während der verschiedenen Cyclusphasen wirksam sind. Direkte Blutspiegelmessungen der hier hauptsächlich in Frage kommenden Hormone Östrogen und Progesteron existieren nicht (Everett (27)), so daß man auf indirekte Messungen angewiesen ist. Astwood (5) fand durch quantitative Bestimmung des interstitiellen Wassergehaltes des Uterusstromas, daß der Gipfel der Progesteronwirkung im Proöstrus und abnehmend im Östrus liegt. Dies stimmt mit den Befunden von Constantinides (15) überein. Beide setzen das Minimum der Progesteronwirkung im frühen Metöstrus an. Bezüglich der östrogenen Wirkung herrscht zwar die einheitliche Ansicht, daß die vaginale Östrusverhornung durch das Follikelhormon hervorgerufen wird, über den Zeitpunkt des Östrogengipfels jedoch besteht Unklarheit. Astwood (5) nimmt den Zeit-

punkt der Östrogenausschüttung, die im weiteren Verlauf des Cyclus die vaginalen Veränderungen hervorruft, kurz vor dem Proöstrus, und zwar 24 - 30 Stunden vor Beginn der vaginalen Verhornung an. Zondek (81) verlegt diesen Zeitpunkt noch früher, nämlich 48 - 72 Stunden vor Beginn des Östrus. Andererseits findet man aber eine Periodizität der Vaginalveränderungen, die den normalen Cyclusveränderungen sehr nahe kommt, auch bei kastrierten Ratten (Mandl (57)) und solchen, die täglich gleiche Dosen von Östrogen erhalten (Hartmann (39)). Laguchev (49) wiederum vertritt die Ansicht, daß der Gipfel der Östrogenausschüttung ansteigend über den Proöstrus mit dem Östrus zusammenfällt.

Die von Laguchev (49, 50, 51) erhobenen Befunde sind in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung. Er fand während der verschiedenen Cyclusphasen an der Mäusebrustdrüse eine ganz unterschiedliche Mitoseaktivität, bezogen auf die Anzahl der Mitosen in Endknospen und kleinen Gängen (Diöstrus 1,2; Proöstrus 6,8; Östrus 7,0; Metöstrus 4,2 Mitosen /1000 Zellen). Er führt den Anstieg der Mitoseaktivität im Proöstrus und Östrus auf den Anstieg der Östrogenproduktion in diesen Phasen zurück. Ovariectomie und Hypophysektomie bewirken einen Abfall der Mitoseaktivität auf 0. Gleichbleibende tägliche Gaben von Östrogen ließen die Mitoseaktivität bei ovariectomierten Mäusen wieder ansteigen, und zwar auf höhere Werte als die im Östrus gefundenen. Progesteron bewirkt ebenfalls einen Anstieg der Mitosen, jedoch geringer als bei Östrogengabe.

Während die von Laguchev (49, 50, 51) in seinen Arbeiten erzielten Ergebnisse Mittelwertberechnungen aus der Mitosenanzahl in Endknospen und kleinen Gängen darstellen, versuchte Bresciani (9), ebenfalls an Mäusen, in seinen Untersuchungen über die DNS-Synthesezeit eine genaue topographische Lokalisation der DNS-synthetisierenden Zellen im Gangsystem und den Endknospen unter verschiedenen hormonellen Bedingungen darzustellen. So bewirkte die Ovariect-

tomie einen rapiden Abfall von DNS-synthetisierenden, also markierten Zellen, innerhalb von 3 Tagen. Wurde 4 Tage lang I7- β -Ostradiol ovariectomierten Mäusen verabreicht, so erfolgte ein Anstieg der markierten Zellen in den Endstücken, nicht aber in den Gängen. Gaben von Progesteron dagegen führten zu einem Anstieg der markierten Zellen in den Endknospen, mehr aber noch in den Gängen. Die darüber hinaus gewonnenen Ergebnisse über die Dauer der DNS-Synthesezeit ergaben bei wechseln der hormoneller Stimulation sehr unterschiedliche Werte für Alveolen, Endknospen und Gänge. Die durchschnittliche DNS-Synthesezeit der Alveolenzellen bei unbehandelten, nicht ovariectomierten Tieren wurde mit 20,1 Stunden ermittelt. Gaben von Östrogen, Progesteron, bzw. beiden Hormonen zusammen verkürzen die DNS-Synthesezeit in den Alveolen auf 10,4 Stunden; in den Endknospen beträgt die DNS-Synthesezeit bei Östrogen- bzw. Progesterongabe 8,8, in den Gängen 12,2 Stunden. Der für die Alveolen gültige Wert von 10,4 Stunden bei hormonbehandelten Tieren stimmt ungefähr mit der Dauer der DNS-Synthesezeit (ca. 10 Stunden) des spontanen Brustdrüsencarcinoms bei Mäusen überein (Mendelsohn et al. (59)).

Faßt man die bisherigen Ergebnisse früherer Autoren zusammen und versucht sie auf die Befunde der vorliegenden Arbeit anzuwenden, so ergibt sich folgendes:

Die geringe und gleichmäßige Markierung der Alveolen und aller Ganggrößen im Diöstrus (Abb. I) erklärt sich aus der "hormonellen Ruhe" in dieser Cyclushase. Die Progesteronsekretion zeigt ein Minimum (Astwood (5), Constantinides (15)), die Östrogenproduktion beginnt erst zu einem nicht genau definierten Zeitpunkt am Ende des Diöstrus (Astwood (5), Zondek (81) oder im Verlaufe des Proöstrus (Laguichev (49)). Die vom Gesamtbild der übrigen Brustdrüse abweichende sehr starke Markierung einiger großer Gänge kann als Hinweis auf eine schon im Diöstrus beginnende Östrogenproduktion gedeutet werden. Dabei sprechen nicht alle großen Gänge gleichzeitig an, jedoch gehören diese dann einer

Gangverzweigung an, d. h. die sehr starke Markierung eines großen Ganges setzt sich auch, wie bei Tier M beobachtet, in dessen nächst kleinere Seitenäste fort. Die sehr unterschiedliche Verteilung des Markierungsindex sowohl innerhalb der einzelnen Größenklassen wie auch zwischen den Versuchstieren vor allem im Proöstrus und Östrus ist Ausdruck der sehr stark wechselnden hormonellen Bedingungen in diesen Cyclusphasen. Die Progesteronproduktion nimmt ab (Astwood (5), Constantinides (15)), die Östrogenproduktion nimmt zu (Laguchev (49, 50, 51)). Da jedes Tier wohl zur selben Tageszeit, jedoch zu einem anderen Zeitpunkt in einer der vier Cyclusphasen getötet wurde, kann kein einheitliches Bild erwartet werden. Auch kann eine genaue Zuordnung, ob und welche Hormone zu einem bestimmten Zeitpunkt mehr den einen oder den anderen Abschnitt der Drüse beeinflussen, nicht gegeben werden, zumal, wie oben dargestellt, nahezu sämtliche Hormone das Wachstum der Brustdrüse stimulieren können. Der im Proöstrus, mehr aber noch im Östrus, deutlich erkennbare Unterschied im Markierungsindex zwischen Alveolen und großen Gängen (Größenklasse 4) bestätigt allerdings die früheren Befunde (Turner et al. (76, 77)), daß diese Strukturen bezüglich ihrer Wachstumsintensität hormonell verschiedenartig reguliert werden. Darüberhinaus zeigen jedoch auch die kleineren Gänge (Größenklasse 2 und 3) ein von den Alveolen und großen Gängen abweichendes Verhalten (besonders deutlich bei Tier E in Abb. 5). Die unterschiedliche Ansprechbarkeit der einzelnen Abschnitte ein- und desselben Drüsenkörpers gegenüber gleichen hormonellen Bedingungen scheint demnach eine Eigenschaft der in diesen Abschnitten befindlichen Zellen zu sein. Auch die Tatsache, daß im Proöstrus die Mammæ ein- und desselben Tieres bei gleichen hormonellen Bedingungen in Übereinstimmung zu Unterschieden der histologischen Struktur auch sehr stark differierende Werte des Markierungsindex zeigen, läßt darauf schließen, daß auch der histologischen Struktur der gesamten Drüse eine Bedeutung in der Empfindlichkeit gegenüber

zeit, wie sie Bresciani (9) für die Alveolen unter hormoneller Stimulierung festgestellt hat und dann eine 20-stündige DNS-Synthesezeit, wie sie Bresciani (9) für die Alveolen bei nicht ovariectomierten, unbehandelten Tieren angegeben hat, so zeigt sich, daß die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Markierungsindices mit den Mitoseindices von Laguchev (49) dann übereinstimmen, wenn die Mitosezeit, wie allgemein mit rund 1 Stunde und die DNS-Synthesezeit mit etwa 8 - 10 Stunden veranschlagt wird (siehe Tabelle I).

Tabelle I

Cyclusphasen	Di	Pro	Ö	Met
Laguchev (51), Mitoseindex %	0,12	0,68	0,7	0,42
MI % (Alveolen) vergleiche Abb. I, 2, 5, 6	1,0	1-7	1-7	4-7
MI % bei Annahme einer 10-std. DNS-Synthesezeit	1,2	6,8	7,0	4,2
MI % bei Annahme einer 8-std DNS-Synthesezeit	0,98	5,44	5,6	3,33
MI % bei Annahme einer 20-std. DNS-Synthesezeit (Bresciani (9))	2,4	13,6	14,0	8,4

MI = Markierungsindex, Di = Diöstrus, Pro = Proöstrus,
Ö = Östrus, Met = Metöstrus

Es muß jedoch betont werden, daß eine derartige Überschlagsrechnung mit sehr großen Fehlerquellen belastet ist. Doch liegt der Gedanke nahe, daß eine Verlängerung der DNS-Synthesezeit in den Zellen der Alveolen der Mamma um das Doppelte, wie sie Presciani (9) bei nicht hormonbehandelten intakten Mäusen festgestellt hat, nur dann zustande kommt, wenn der hormonelle Stimulus völlig fehlt. Beim normalen geschlechtsreifen Tier aber ist auch im Diöstrus mit einer zwar geringen, jedoch laufenden Hormonsekretion zu rechnen (Astwood (5), Constantinides (15)). Bis zum Beweis des Gegenteils scheint es vorläufig statthaft, für die vorliegenden physiologischen Bedingungen die DNS-Synthesezeit als einigermaßen konstant anzunehmen, so daß der autoradiographische Markierungsindex als Maß für das Wachstum ohne Einrechnung von Korrekturfaktoren verwendet werden kann.

F) Fibroadenom und Schwangerschaftshyperplasie der Rattenbrustdrüse:

Die untersuchten spontanen Fibroadenome zeigen morphologisch teils Ähnlichkeiten mit menschlichen Fibroadenomen, teils auch mit der Fibroadenomatosis cystica. In einem teils hyalinisierten und zellarmen, teils sehr zellreichen Bindegewebe liegen, durch Bindegewebssepten mehr oder minder scharf voneinander abgetrennt, die epithelialen Anteile des Fibroadenoms, deren histologische Struktur Unterschiede aufweist. Besonders in den Randbezirken finden sich Abschnitte mit einem unregelmäßig verzweigten Gangsystem, sehr zahlreichen und unterschiedlich großen Endknospen und vorwiegend kleinen Gängen. Diesen Stellen benachbart, meist durch schmale Bindegewebssepten abgetrennt und zu einem kleinen Lobulus zusammengefaßt, finden sich Abschnitte mit wesentlich regelmäßigerer Struktur. Weitgehend regelmäßig gebaute und cystisch erweiterte Endknospen, die meist ein schwach basophil gefärbtes Sekret enthalten, liegen in einem zellarmen Bindegewebe

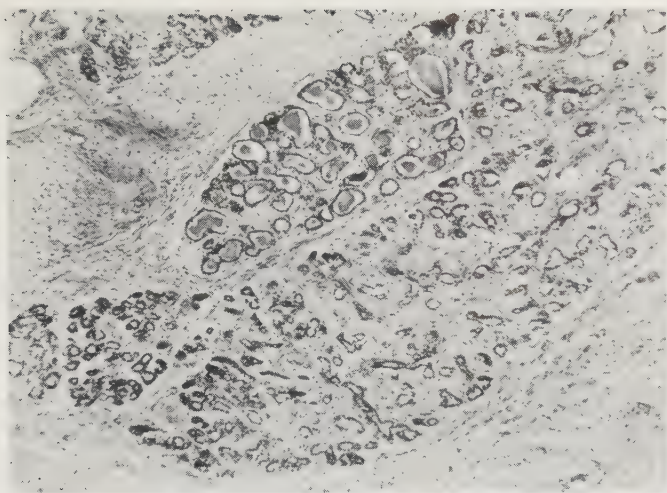


Abb. 7 Ausschnitt aus einem Fibroadenom: Am oberen Bildrand erkennbar ein Lobulus cystisch erweiterter Alveolen. Darunter ein Abschnitt stärkeren Wachstums und unregelmäßiger Struktur (170fache Vergr., H.E.-Färbung)

Diesen Unterschieden der histologischen Struktur kommt, von Tier zu Tier wechselnd deutlich erkennbar, ein erheblicher Unterschied in der Stärke und Verteilung des Markierungsindex zu, wobei die genauen Werte eines Tieres hier angegeben werden. Die Stellen stärkeren Wachstums mit einem Gesamtmarkierungsindex von 13,45 % (Mittelwert über sämtliche Ganggrößen und Alveolen) entsprechen den Abschnitten der unregelmäßigen histologischen Struktur. Auch innerhalb dieser Abschnitte ergeben sich Intensitätsschwankungen des Markierungsindex insofern, als herdförmig begrenzt die Anzahl der markierten Zellen den oben angegebenen Mittelwert von 13,45 % um nahezu das Doppelte (bis 20,5 %) überschreitet, während benachbarte Stellen eine unter dem Mittelwert liegende Markierungsstärke aufweisen. Diese Intensitätsunterschiede gehen

zum Teil fließend ineinander über, teilweise sind sie scharf abgesetzt und durch Bindegewebssepten begrenzt.

Ganz anders verhalten sich die Abschnitte mit cystisch erweiterten und regelmäßig gebauten Alveolen. Sie erweisen sich als Stellen schwächeren Wachstums mit einem Gesamtmarkierungsindex von 6,13 % ohne große Schwankungen um den Mittelwert. Diese Verhältnisse sind in der Projektionszeichnung eines Fibroadenomausschnittes dargestellt, wobei die wechselnde Markierungsintensität der quer- und längsgeschnittenen Alveolen bzw. Gänge durch unterschiedliche Schraffierung gekennzeichnet ist und ein Abschnitt cystisch erweiterter Alveolen einem Abschnitt stärkeren Wachstums und somit unregelmäßigerer Struktur gegenübergestellt ist (Abb. 8).

Man erkennt, daß die cystisch erweiterten Alveolen entweder nicht oder aber nur schwach markiert sind, während in der linken Hälfte der Abb. 8 die kleinen Endknospen und Alveolen zahlenmäßig überwiegen, unregelmäßig verteilt und die Stellen stärksten Wachstums sind. Eine Aufschlüsselung der Markierungsstärke in den einzelnen Ganggrößen und Alveolen, in gleicher Weise durchgeführt wie bei den Untersuchungen der Cycclusveränderungen, ergibt, daß bei Tier A ausgeprägter als bei Tier B die größte Wachstumsintensität den großen Gängen zukommt. Erst dann folgen die Endknospen und Alveolen und im Markierungsindex weiter abnehmend die kleinen und größeren Gänge. Bei Tier A wurde zusätzlich eine nicht fibroadenomatös veränderte, normale Mamma ausgezählt und der Markierungsindex, wie oben, bestimmt (siehe Tabelle II). Hierbei liegt der Markierungsindex, vor allem der Alveolen, weit über den im Diöstrus gefundenen Werten. Somit läßt sich auch für die nicht fibroadenomatös veränderte Mamma auf eine hormonelle Stimulation schließen, die am ehesten dem Östrus bzw. Metöstrus entspreche (vergleiche Abb. 5 und 6).



Abb. 8 Fibroadenom (Projektionszeichnung):

Rechte Hälfte: Abschnitt cystisch erweiterter Alveolen

Linke Hälfte: Abschnitt stärkeren Wachstums und unregelmäßiger Struktur



Markierungsindex bis 20 % (MI)



MI bis 5 %



MI bis 15 %



MI bis 0 %

Tabelle II Markierungsprozentsatz

Zellen/Lumenquerschnitt	0-15	15-25	25-40	40-
Schwangerschaftshyperplasie	3,48	2,69	2,22	-
Fibroadenom:				
Tier A	9,78	5,42	4,0	12,37
Tier B	7,11	6,66	4,05	8,54
"Normale" Mamma des fibroadenomtragenden Tieres A	5,03	3,26	1,48	0,99

Das Bindegewebe des Fibroadenoms ist wechselweise hyalinisiert und zellreich. Reaktionen im Sinne eines Mantelgewebes liegen nicht vor. Der Prozentsatz markierter Zellen ist zwischen den epithelialen Abschnitten des Fibroadenoms, in den epithelnahen Anteilen und in der Peripherie mit rund 1,2 % gleich groß. Bemerkenswert ist, daß sich herdförmig besonders zellreiche und stark markierte Bindegewebsabschnitte erkennen lassen mit einem Markierungsindex bis zu 7,21 %. Eine bestimmte Zuordnung zu den epithelialen Anteilen liegt nicht vor. Der Gesamtmarkierungsindex des Bindegewebes im Fibroadenom gegenüber einem vergleichsweise ausgezählten Bindegewebsabschnitt einer normalen Mamma verhält sich wie 2,3 : 1,0.

Vor allem zur Verdeutlichung des pathologischen und unterschiedlich starken Wachstums in einem Fibroadenom wurde eine Untersuchung über physiologisch gesteigerte Wachstumsvorgänge in der Brustdrüse, die Schwangerschaftshyperplasie, angeschlossen. Die Projektionszeichnung (Abb. 9) zeigt die morphologisch völlig regelmäßige Entfaltung des Brust-



Abb. 9 Schwangerschaftshyperplasie (Projektionszeichnung)

	Markierungsindeks (MI) bis 20 %		MI bis 5 %
	MI bis 15 %		MI bis 0 %

drüsenparenchyms in der spätgravidität. In regelmäßiger Anordnung um einen größeren längsgeschnittenen Gang liegen, durch schmale Bindegewebssepten voneinander getrennt, die Endknospen und Alveolen, die im Durchschnitt die Stellen stärksten Wachstums sind (Tabelle II). Im Gegensatz zum Fibroadenom jedoch finden sich stark markierte Endknospen und Alveolen in viel geringerer Anzahl und regelmäßiger Verteilung mit Bevorzugung der Läppchenperipherie. Wie aus Tabelle II ersichtlich, nimmt die Wachstumsintensität von den Alveolen über die kleinen Gänge zu den größeren Gängen hin konstant ab, während große Gänge in der Größenordnung wie sie beim Fibroadenom anzutreffen sind, bei der Schwangerschaftshyperplasie nicht vorkommen.

DISKUSSION:

Spontane Tumoren bei Ratten sind relativ häufig, ihre Zahl schwankt zwischen 10 % und 60 % (Ratcliffe (66)), wobei die von der Brustdrüse ausgehenden Tumoren mit Abstand an der Spitze stehen (Noble und Cutts (65)). Ihre Häufigkeit wechselt von Stamm zu Stamm und ist außerdem geschlechtsabhängig, bei weiblichen Ratten sechsmal häufiger als bei männlichen. Der histologischen Einteilung nach sind maligne Brustdrüsentumoren weit seltener als benigne und unter diesen die Fibroadenome und Fibrome die häufigsten (bis zu 88,8 % aller gutartigen Tumoren, Davis et al. (21)). Die Wachstumsrate der spontanen Fibroadenome variiert dabei erheblich; von 20 Tumoren vergrößerten II innerhalb von 650 Tagen ihr ursprüngliches Volumen um das 2- bis 10-fache (Ratcliffe (66)).

Das Auftreten und die Häufigkeit spontaner Brustdrüsentumoren werden von den verschiedensten Faktoren beeinflusst. So treten bösartige Tumoren (Adenocarcinome, solide Carcinome, papilläre Carcinome und selten Plattenepithelcarcinome) in früherem Lebensalter, gutartige Tumoren in höherem Lebensalter auf (Curtis et al. (19)). Das häufigere Vorkommen von Brustdrüsentumoren bei weiblichen Tieren

wird auf den Einfluß der weiblichen Sexualhormone zurückgeführt. Überdies soll die Ernährung der Tiere eine Rolle spielen. Benson et al. (7) fanden, daß die Hinzufütterung von Olivenöl bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten die Häufigkeit von Fibroadenomen vervierfacht.

Sehr aufschlußreiche Ergebnisse wurden durch die Transplantation spontaner Brustdrüsentumoren und deren hormonelle Beeinflußbarkeit erzielt. Dabei zeigen die transplantierten gutartigen Tumoren, meist Fibroadenome, oftmals eine große Variationsbreite bezüglich ihrer Reaktion gegenüber applizierten Hormonen (Glenn et al. (36)). Hinzu kommt, daß sich bisweilen die hormonelle Beeinflußbarkeit im Verlaufe mehrerer Tumorgenerationen verändert (Millar und Noble (60)). Die meisten Autoren stimmen jedoch darin überein, daß die gutartigen transplantierten Tumoren eine deutliche hormonelle Abhängigkeit gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen erkennen lassen und sich, zumindestens anfänglich, nicht auf männliche Tiere übertragen lassen (Millar und Noble (60), Robinson und Grauer (69)). Ovariectomie und noch mehr zusätzliche Adrenalectomie und Hypophysektomie vermindern die Wachstumsintensität erheblich (Glenn et al. (36)), wohingegen mit etwas größerer Variationsbreite eine Schwangerschaft das Wachstum stimuliert (Emge et al. (26)). Die meisten Fibroadenome reagieren auf Östrogene, wobei diese Hormone gewöhnlich das Angehen frisch transplantiierter Tumoren beschleunigen und die Wachstumsrate erhöhen (Heiman (40, 41)). Die Meinungen über die Wirkung des Progesteron gehen auseinander. Millar und Noble (61) schreiben dem Progesteron keinen Effekt auf das Tumorwachstum zu. Heiman (40, 41) fand eine Hemmung der epithelialen Anteile durch Progesteron, während Huggins et al. (43) eine ausgesprochene Steigerung der Wachstumsrate, besonders wenn Progesteron zusammen mit Östrogen gegeben wurde, beobachten konnte. Bezüglich der Androgenwirkung stimmen die meisten Untersucher dahingehend überein, daß das Tumorwachstum unterdrückt wird, die Umwandlung in ein Fibrom und die sarkomatöse Ent-

artung begünstigt werden (Heiman (40, 41)).

Durch hormonelle Behandlung läßt sich eine Transformation von Fibroadenomen in Sarkome erzielen, wobei vor allem diejenigen Hormondosen, die das Wachstum der gutartigen Tumoren verlangsamen, seine Umwandlung in ein Sarkom begünstigen (Millar und Noble (62)). Bemerkenswert ist, daß im Anschluß an die sarkomatöse Entartung die hormonelle Beeinflussbarkeit verloren geht (Millar und Noble (62)), das Wachstum beschleunigt wird und die Übertragung auch auf männliche Ratten gelingt.

Für die Deutung der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse sind diese Befunde insofern von großer Bedeutung, als sie zeigen, daß Fibroadenome, wie sie hier untersucht wurden, eine hormonelle Abhängigkeit in ihrem Wachstum aufweisen. Die Auswertung der erhobenen Befunde für die allgemeine Pathologie des Geschwulstwachstums würde somit voraussetzen, daß Beziehungen zwischen einem hormonellen Stimulus und dem Wachstum von Fibroadenomen nur dann vorhanden sein können, wenn der Nachweis geführt wird, daß im Organismus zu dieser Zeit tatsächlich noch ein hormoneller Stimulationsreiz vorliegt. Diese Frage ist deshalb bedeutsam, da Fibroadenome beim Tier in der Regel erst in sehr hohem Lebensalter auftreten, im vorliegenden Fall waren die Ratten mit 2 und 2 1/2 Jahren nahe dem Ende der Lebenszeit. Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß in einer sogenannten normalen Mamma eines fibroadenomtragenden Tieres ein autoradiographisch ermittelter Wachstumszustand vorliegt, wie er etwa dem Höhepunkt eines Cyclus, nämlich Östrus bzw. Metöstrus, zukommt. Insofern sind also Anhaltspunkte für die Anschauung von Büngeler (10, 11), daß Mastopathie und Fibroadenom von den autonomen Wachstumsprozessen abgegrenzt werden müssen und zu den abhängigen hyperplastischen Wachstumsvorgängen gehören, gegeben, indem einerseits die Hormonabhängigkeit selbst und andererseits auch das Vorhandensein eines sicher hormonellen, stimulierenden Reizes nachgewiesen ist. Die für die Wachstumspathologie entscheidende Frage konzentriert sich damit aber

ausschließlich auf das Problem, warum bei Vorhandensein eines hormonell stimulierenden Reizes an Drüsenepithel und Bindegewebe herdförmige Wachstumsvorgänge auftreten, die zur Knotenbildung, d. h. zum Fibroadenom führen, wobei nur eine Mamma in diesem Fall vom Fibroadenom befallen ist, während die anderen Brustdrüsen frei bleiben, im Unterschied zu der mehr gleichmäßigen Hyperplasie, wie sie unter den Bedingungen der Schwangerschaft auftritt. Dieses Problem der herdförmigen Hyperplasie tritt in der überwiegenden Mehrzahl der Gewebe auf, wobei die Gründe für das herdförmige hyperplastische Wachstum je nach Organ und Organfunktion durchaus unterschiedlicher Natur sein können. So wurde von Eder (22, 23) gezeigt, daß bei der durch Mehrleistung erzeugten Hyperplasie, etwa am Epithelkörperchen, Sturkturbedingungen und Strukturumwandlungen, insbesondere aber Änderungen im Funktionszustand zur Erklärung des herdförmigen Wachstums eine entscheidende Rolle spielen. Die von Eder und Bernhard (24) an der Nebennierenrinde durchgeführten Untersuchungen zur Frage des Unterschiedes zwischen diffuser und herdförmiger Hyperplasie haben gezeigt, daß funktionellen Unterschieden mit Änderungen der Ansprechbarkeit gegenüber dem übergeordneten Reiz eine entscheidende Bedeutung in der Entstehung herdförmiger Wachstumsvorgänge zukommt. Bei diesen herdförmigen Hyperplasien ist also nicht primär eine Änderung in der Wachstumsintensität als Ursache für das herdförmige Wachstum anzusehen.

Von diesen durch funktionelle Mehrleistung entstandenen Hyperplasien und den dabei auftretenden herdförmigen Wachstumsvorgängen sind die hormonell induzierten Hyperplasien, wie etwa an der Mamma und damit auch die Frage, wieso hier herdförmige Wachstumsvorgänge, die bis zum Fibroadenom führen, auftreten, klar abzugrenzen. Von einer Mehrleistung, wie etwa an den Epithelkörperchen oder an den Nebennieren kann in diesem Fall nicht gesprochen werden. Bereits die kurzfristig ablaufenden Wachstumsveränderungen während des Cyclus zeigen, daß die einzelnen Anteile des Drüsenkörpers

hormonell unterschiedlich reguliert werden und während der Cyclusveränderungen sowohl bezüglich ihrer Wachstumsintensität wie in ihrer zeitlichen Reihenfolge unterschiedlich reagieren. Darüberhinaus zeigen die Veränderungen während des Cyclus aber, daß auch die einzelnen Mammæ des gleichen Tieres nicht unbeträchtliche Schwankungen in der Wachstumsintensität bzw. im Wachstumsort bei gleicher hormoneller Grundbedingung aufweisen. Diese bereits unter den physiologischen Bedingungen des Cyclus auftretenden Unterschiede erfahren beim Fibroadenom eine groteske Verzerrung. Die Analyse zeigt dabei, daß einerseits eine Verlagerung der Orte der stärksten Wachstumsintensität stattfindet mit Orten stärksten Wachstums im Bereich der großen Gänge. Andererseits findet man aber neben dieser Verlagerung der Wachstumsorte auch eine Änderung in der Wachstumsintensität, die die Änderungen in der histologischen Struktur erklären. Daraus ergibt sich aber eine entscheidende Schlußfolgerung: Alle Befunde zeigen, daß die hormonelle Stimulation eine Bedingung für das Entstehen von Fibroadenomen ist. Sie erklärt aber nicht, daß die Wachstumsintensität soweit von den Normbefunden abweicht, insbesondere, wenn man den Vergleich mit den mituntersuchten Mammæ des gleichen Tieres heranzieht. Es muß somit zusätzlich zu den Bedingungen der hormonellen Stimulation noch eine Änderung in der Ansprechbarkeit gegenüber dem wachstumsstimulierenden Reiz auftreten. Diese kann nur zellulär begründet sein. Hinweise dafür finden sich in den Untersuchungen von Citoler und Maurer (13), die eine von der Norm abweichende Verteilung von Eiweiß in Kern und Cytoplasma bei Mäusefibroadenomen fanden. Die veränderte Ansprechbarkeit ist aber zweifelsohne abzugrenzen von den zellulären Veränderungen, wie sie beim autonomen Wachstum des malignen Tumors auftreten. So zeigt sich, daß Hyperplasien verschiedener Gewebe und die Frage, warum in ihnen herdförmige Wachstumsvorgänge auftreten, nicht gleichgesetzt werden können. Den hormonell bedingten Hyperplasien

kommt zweifelsohne eine Sonderstellung zu, die nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit darin besteht, daß hier als Ursache für das herdförmige Wachstum die Verlagerung der Wachstumsorte und der Wachstumsintensität die entscheidende Rolle spielen, während bei den durch Mehrleistung bedingten Hyperplasien die funktionelle Umstellung und erst sekundär die strukturelle Umordnung das herdförmige Wachstum verursachen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG:

Die autoradiographischen Untersuchungen mit h_3 -Thymidin über die Cyclusveränderungen (15 Tiere), das Fibroadenom (2 Tiere) und die Schwangerschaftshyperplasie (1 Tier) der Rattenbrustdrüse wurden an Tieren des sprague-Dawley-Stammes durchgeführt.

Unter Verwendung von Projektionszeichnungen der mikroskopischen Schnitte vom Fibroadenom und der Schwangerschaftshyperplasie, Bestimmung des Markierungsprozentsatzes in allen Abschnitten des Drüsenbaumes und Einteilung der Alveolen und des Gangsystems in vier Größenklassen ergibt sich folgendes:

Im Diöstrus ist der Markierungsprozentsatz aller Abschnitte der Drüse niedrig. Die am Ende des Diöstrus einsetzende Östrogenstimulation betrifft die großen Gänge, jedoch nicht alle gleichzeitig, und läßt in ihnen den Markierungsprozentsatz um ein Mehrfaches der Werte der übrigen Ganggrößen und Alveolen ansteigen.

Im Proöstrus finden sich stark differierende Werte sowohl innerhalb der Abschnitte einer Drüse wie auch zwischen den einzelnen Tieren mit teils sehr hohen, teils sehr niedrigen Markierungsindices. Dabei zeigen 2 Tiere deutliche Schwankungen des Markierungsindex parallel zu Änderungen der histologischen Struktur, wobei an ein- und demselben Tier der Mamma mit der sogenannten lobulo-alveolären Struktur ein sehr niedriger Markierungsindex, der Mamma ohne lobulo-alveoläre Struktur ein sehr hoher Markierungsindex zukommt.

Im Östrus finden sich entsprechend der schwankenden hormonellen Stimulation vor allem von Östrogen und Progesteron teils sehr niedrige, teils sehr hohe Markierungsindices mit unregelmäßiger Verteilung in den einzelnen Größenabschnitten.

Der Metöstrus zeigt geringere Schwankungen des Markie-

rungsindex in den einzelnen Drüsenabschnitten mit Werten, die zwischen denen des Di- und Proöstrus liegen.

Vergleichende Berechnungen aus eigenen und Befunden anderer Autoren ergeben als wahrscheinlichsten Wert für die Dauer der DNS-Synthesezeit etwa 8 - 10 Stunden.

Beim Fibroadenom lassen sich sowohl am epithelialen wie am bindegewebigen Anteil deutlich herdförmig gesteigerte Wachstumsvorgänge erkennen mit starkem Anstieg des Markierungsindex und Änderungen der histologischen Struktur. Dabei zeigen Stellen regelmäßigen Aufbaus mit cystisch erweiterten Alveolen einen niedrigen, Stellen unregelmäßiger Struktur einen hohen Markierungsprozentsatz.

Als Zeichen hormoneller Stimulation beim Fibroadenomtier liegt der Markierungsindex der übrigen Mammae höher als im Diöstrus mit Werten, wie sie dem Östrus oder Metöstrus zukommen.

Der Markierungsprozentsatz der Schwangerschaftshyperplasie ist weit geringer als der beim Fibroadenom, ein herdförmig gesteigertes Wachstum wird nicht beobachtet; die Entfaltung des Drüsenparenchyms ist völlig regelmäßig, wobei die Orte stärksten Wachstums die Alveolen und Endknospen sind.

Abschließend werden die hormonell induzierten Hyperplasien mit herdförmigen Wachstum von den durch funktionelle Mehrleistung entstandenen Hyperplasien abgegrenzt. Bei den durch Mehrleistung bedingten Hyperplasien steht die funktionelle Umstellung, bei den hormonell bedingten Hyperplasien die Verlagerung der Wachstumsorte und der Wachstumsintensität im Vordergrund.

V. LITERATUR

1. Ahren, K. and Etienne, M.: Stimulation of mammary glands in hypophysectomized male rats treated with ovarian hormones and Insulin
Acta endocrinol 28, 89 (1958)
2. Ahren, K. and Jacobsohn, D.: Mammary gland growth in hypophysectomized rats injected with ovarian hormones and Insulin
Acta physiol. scandinav. 37, 190 (1956)
3. Ahren, K. and Jacobsohn, D.: The action of cortison on the mammary glands of rats under various stages of hormonal imbalance.
Acta physiol. scandinav. 40, 254 (1957)
4. Allen, E., Danforth, C. H. and Doisy, E. A.: Sex and Internal Secretions. 2nd. ed. Williams & Wilkins Co. Baltimore 1939
5. Astwood, E. B.: Changes in the weight and water content of the uterus of the normal adult rat
Am. J. Physiol. 126, 162 (1939)
6. Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964
7. Benson, J., Lev, M., and Grand, C. G.: Enhancement of mammary fibroadenomas in the female rat by a high fat diet
Cancer Res., 16, 135, (1956)
8. Brachet, I.: Biochemical Cytology. New York . Academic Press, Inc. 1957

9. Bresciani, F.: Effect of ovarian hormones on duration of DNA synthesis in cells of the C3H mouse mammary gland
Exper. Cell Res., 38, 13 (1965)
10. Büngeler, W.: Geschwülste und regulierte abhängige Wachstumsstörungen (Hyperplasien) im Rahmen der Cellular- und Regulationspathologie
Zschr. Krebsforsch. 58, 72 (1951/52)
11. Büngeler, W.: Das Problem der gutartigen Geschwülste
Münch. Med. Wchnschr., 105, 121 (1963)
12. Chen, L. T., Johnson, R. E., Lyons, W. R., Li, C. h. and Cole, R. D.: Hormonally induced mammary growth and lactation in the absence of the thyreoid
Endocrinology 57, 153 (1955)
13. Citoler, P. und Maurer, W.: Autoradiographische Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels von Kern und Cytoplasma bei dem spontanen Mammacarcinom der Maus
Beitr. pathol. Anat. 129, 359 (1963)
14. Cole, H. A.: The mammary gland of the mouse during the oestrus cycle, pregnancy and lactation
Proc. Roy. Soc. London 114, 136 (1934)
15. Constantinides, P.: Progesteron secretion during the oestrus cycle of the unmated rat
Proc. Soc. Endocrinol. 5, Ixiv, (1947)
16. Cowie, A. T. and Folley, S. J.: The role of the adrenal cortex in mammary development and its relation to the mammogenic action of the anterior pituitary
Endocrinol. 40, 274 (1947)
17. Cowie, A. T. and Folley, S. J.: Mammary Gland and Lac-

- tation. In: Sex and Internal Secretions. Jounq, W. C. Williams & Wilkins Co. Baltimore 1961. Vol. I. p. 950. Chapt. X
18. Curtis, C.: Factors influencing lobulo-alveolar development and mammary secretion in the rat
Endocrinol., 45, 284 (1949)
19. Curtis, M. R., Bullock, F. D. and Dunning, W. F. A.:
A statistical study of the occurrence of spontaneous tumors in a large colony of rats
Am. J. Cancer, 15, 67 (1933)
20. Dabelow, A.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie.
Bd. III/3. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer
(1957)
21. Davis, R. K., Stevenson, G. T. and Busch, K. A.:
Tumor incidence in normal Sprague-Dawley female rats
Cancer Res., 16, 194 (1956)
22. Eder, M.: Experimentelle und histochemische Untersuchungen über herdförmige Hyperplasien im Epithelkörperchen
Virchows Arch. path. Anat., 334, 324 (1961)
23. Eder, M.: Morphologische Untersuchungen über herdförmige Epithelkörperchenhyperplasien
Virchows Arch. path. Anat., 334, 301 (1961)
24. Eder, M. und Bernhard, J.: Histochemische Untersuchungen an menschlichen Nebennieren, knotigen Nebennierenhyperplasien und Nebennierenrindenadenomen
Virchows Arch. path. Anat., 337, I (1963)

25. Eder, M. und Daschner, F.: Histoautoradiographische Untersuchungen an der normalen, der hyperplastischen und der fibroadenomatösen Mamma der Ratte Naturwissensch., 51, 413 (1964)
26. Enge, L. A. and Murray, K. M.: Effect of rapidly repeated pregnancies on transplantable mammary rat adenofibromas Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 37, 620 (1938)
27. Everett, J. W.: The mammalian female reproductive cycle and its controlling mechanisms. In: Sex and Internal Secretions. Joung, W. C. 3rd. ed. Vol. I, Williams & Wilkins Co. Baltimore 1961.
28. Flux, D. S.: The effect of adrenal steroids on the growth of the mammary glands, uteri, thymus and adrenal glands of intact ovariectomized and oestrogen-treated ovariectomized mice J. Endocrinol., 11, 238 (1954)
29. Flux, D. S.: Growth of the mammary duct system in intact and ovariectomized mice of the CHJ Strain J. Endocrinol., 11, 223 (1954)
30. Folley, S. J., Guthkelch, A. N. and Zuckerman, S.: The mammary gland of the rhesus monkey under normal and experimental conditions Proc. Roy. Soc. London, ser. B, 126, 469 (1939)
31. Folley, S. J.: Lactation Biol. Rev., 15, 421 (1940)
32. Folley, S. J. and Malpress, F. H.: Hormonal control of mammary growth. In: G. Pincus and K. V. Thimann. The Hormones. New York. Academic Press, Inc. 1948.

33. Folley, S. J.: The Physiology and Biochemistry of Lactation. Oliver and Boyd, Ltd. Edinburgh and London. 1956

34. Gardner, W. U. and Strong, L. C.: Normal development of mammary glands of virgin female mice of IO strains varying in susceptibility to spontaneous neoplasms.
Am. J. Cancer, 25, 282 (1935)

35. Geschickter, Ch. F. and Hartmann, C. G.: Mammary response to prolonged estrogenic stimulation in the monkey
Cancer, 12, 767 (1959)

36. Glenn, E. M., Richardson, S. L., and Bowmann, B. J.:
A method of assay of antitumor activity using a rat mammary fibroadenoma
Endocrinol., 64, 379 (1959)

37. Greenbaum, A. L. and Slater, T. F.: Studies on the particulate components of rat mammary gland.
II. Changes in the levels of the nucleic acids of the mammary glands of rats during pregnancy, lactation and mammary involution
Biochem. J., 66, 155 (1957)

38. Griffith, D. R. and Turner, C. W.: Desoxyribonucleic acid (DNA) content of mammary gland during pregnancy and lactation
Proc. Soc. Exper. Biol. Med , 95, 347 (1957)

39. Hartmann, C. G.: Some new observations on the vaginal smear of the rat
Yale J. Biol. Med., 17, 99 (1944)

40. Heiman, J.: The effect of androgens and estrogens on spontaneous benign mammary tumors in the rat
Am. J. Cancer, 40, 343 (1940)
41. Heiman, J.: Comparative effects of estrogen, testosterone and progesterone on benign mammary tumors of the rat
Cancer Res , 3, 65 (1943)
42. Höhn, E. O : The effect of oestrone on the mammary gland of adrenalectomized guinea-pigs
J. Endocrinol., 16, 227 (1957)
43. Huggins, C., Torralba, Y. and Mainzer, K.: Hormonal influences on mammary tumors of the rat. I. Acceleration of growth of transplanted fibroadenoma in ovariectomized and hypophysectomized rats
J. Exper. Med., 104, 525 (1956)
44. Huggins, C. and Mainzer, K.: Hormonal influences on mammary tumors of the rat. II. Retardation of growth of a transplanted fibroadenoma in intact female rats by steroids in the androstane series
J. Exper. Med , 105, 485 (1957)
45. Huxley, J. S. and Teissier, G.: Terminology of relation growth.
Nature, London, 137, 780 (1936)
46. Kirkham, W. R. and Turner, C. W.: Nucleic acids of the mammary glands of rats
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 83, 123 (1953)
47. Jacobsohn, D.: Mammary gland growth in relation to hormones with metabolic actions
Proc. Roy. Soc. London, ser. B., 149, 325 (1958)

48. Jacobsohn, D.: Thyroxin and the reaction of the mammary glands to ovarian steroids in hypophysectomized rats
J. Physiol., 148, 10 (1959)
49. Laguchev, S. S.: Proliferation of the epithelium of the mammary glands during various stages of the sexual cycle
Byull. Exper. Biol. i. Med., 45, 108 (1958)
(Russischer Text)
50. Laguchev, S. S.: The effect of ovarian hormones on the epithelium growth in the mammary glands
Byull. Exper. Biol. i. Med., 12, 103 (1959)
(Russischer Text)
51. Laguchev, S. S.: Hormonal regulation of cell-divisions in the mammary gland
math.-Biol., 9, 638 (1961)
52. Long, J. A. and Evans, H. M.: The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena
Mem. Univ. California, 6, 1 (1922)
53. Lyons, W. R.: The direct mammotrophic action of lactogenic hormone
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 51, 308 (1942)
54. Lyons, W. R.: Lobulo-alveolar mammary growth induced in hypophysectomized rats by injections of ovarian and hypophyseal hormones. In: Essays in Biology in honor of Herbert M. Evans. Univ. of California Press. Berkely 1943

55. Lyons, W. R., Li, C. H. and Johnson, R. E.: The enhancing effect of somatotropin on the mammary growth induced in rats with estrin, progestin and mammotropin
J. Clin. Endocrinol., 12, 937 (1952)
56. Lyons, W. R., Li, C. H. and Johnson, R. E.: The hormonal control of mammary growth and lactation
Rec. Progr. Horm. Res., 14, 218 (1958)
57. Mandl, A. M.: Cyclical changes in vaginal smear of adult ovariectomized rats
J. Exp. Biol., 28, 585 (1951)
58. Maurer, W. und Koburg, E.: Autoradiographische Untersuchungen mit H_3 -Thymidin über den zeitlichen Ablauf der DNS-Synthese bei den Epithelien des Darms und bei anderen Zellarten der Maus
Verh. Dtsch. Ges. Path., 45, 103 (1961)
59. Mendelsohn, M. C., Dohan, F. C. and Moore, H. A.: Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast tumor of C3H mouse. I. Typical cell cycle and timing of DNA synthesis
J. Nat. Cancer Inst., 25, 477 (1960)
60. Millar, M. J. and Noble, R. L.: The morphology and growth characteristics of a transplantable mammary fibroadenoma in the rat
Brit. J. Cancer, 8, 485 (1954)
61. Millar, M. J. and Noble, R. L.: Effect of exogenous hormones on growth characteristics and morphology of transplanted mammary fibroadenoma of the rat
Brit. J. Cancer, 8, 495 (1954)

- . Willar, M. J. and Noble, R. L.: The growth characteristics and response to hormones of transplanted fibrosarcoma arising from mammary fibroadenoma in the rat
Brit. J. Cancer, 8, 508 (1954)
- . Moszkowicz, L.: Sexualcyclus, Mastopathie und Geschwulstwachstum der Mamma
Archiv Klin. Chir., 144, 138 (1927)
- . Nandi, S.: Endocrine control of mammary gland development and function in the C3H/HeCrgl mouse
J. Nat. Cancer Inst., 21, 1039 (1958)
- . Noble, R. L. and Cutts, J. H.: Mammary tumors of the rat: a review
Cancer Res., 19, 1125 (1959)
- . Ratcliffe, H. L.: Spontaneous tumors in two colonies of rats of the Wistar Institute of Anatomy and Biology
Am. J. Path., 16, 237 (1940)
- . Rawlinson, H. E. and Pierce, G. B.: Iron content as a quantitative measurement of the effect of previous pregnancies on the mammary gland of mice
Endocrinol., 46, 426 (1950)
- . Richardson, A. C.: Measurements of the total area of secretory epithelium in the lactating mammary gland of the goat
J. Endocrinol., 9, 170 (1953)
- . Robinson, G. H. and Grauer, R. C.: Transplantable benigne adenomas in rats
Am. J. Cancer, 16, 184 (1952)

70. Salter, J. and Best, C. H.: Insulin as a growth hormone
Brit. M. J., 2, 353 (1953)
71. Shimizu, H.: Biochemical studies on the mammary gland functions. I. The determination of nucleic acid in the mammary glands of rats
Tohoku J. Agric Res., 7, 339 (1957)
72. Short, R. H. D.: Alveolar epithelium in relation to growth of the lung
Phil. Tr. Roy. Soc. London, ser. B, 235, 35 (1950)
73. Silver, M.: A quantitative analysis of the role of oestrogen in mammary development in the rat
J. Endocrinol., 10, 17 (1953)
74. Stricker, F. und Grueter, F.: Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée lactée
Comp. rend. Soc. Biol., 99, 1978 (1928)
75. Trentin, J. J. and Turner, C. W.: The experimental development of the mammary gland with special reference to the interaction of the pituitary and ovarian hormones
Res. Bull. Missouri Agric. Exper. Sta., No. 418/1948
76. Turner, C. W. and Schultze, A. B.: A study of the causes of the normal development of the mammary gland of the albino rat
Res. Bull. Missouri Agric. Exper. Sta., No. 157/1931
77. Turner, C. W. and Gomez, E. T.: The normal development of the mammary gland of the male and female albino mouse
Res. Bull. Missouri Agric. Exper. Sta., No. 182/1933

78. Turner, C. W.: The Mammary Gland. In.: Allen, E., Danforth, CH. H. and Doisy, F. A., Sex and Internal Secretions, XI, 2. ed. , Williams & Wilkins Co. Baltimore 1939
79. Vendrely, R.: The desoxyribonucleic acid content of the nucleus. In: Chargaff, E. and Davidson, J. N., The Nucleic Acids: Chemistry and Biology, XIX, 155, Academic Press Inc., New York 1955
80. Wieser, C.: Untersuchungen über die Mäusebrustdrüse und ihre physiologischen und pathologischen Veränderungen
Archiv Gyn., 156, 534 (1934)
81. Zondek, B.: On the mechanism of action of gonadotrophin from pregnancy urine
J. Endocrinol., 2, 12 (1940)

Herrn Prof. Dr. M. Eder danke ich für die Überlassung der Arbeit.

Stets fand er Zeit, die Probleme zu diskutieren, helfend einzugreifen und darüber hinaus für allgemein medizinische Fragen zu interessieren.

Fräulein Bispinck und Fräulein Calvör sei für die stets freundliche Zusammenarbeit gedankt.

LEBENS LAUF

Am 18. 5. 1940 wurde ich als Sohn des Berufsoffiziers Franz X. Daschner und seiner Ehefrau Martha, geb. Krüger, geboren.

Von 1946 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Regensburg und von 1949 bis 1959 Vorschule und Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen.

Von 1959 bis 1965 war ich Student der Medizinischen Fakultät der Universität München, an der ich am 4. 8. 1965 das medizinische Staatsexamen beendete.

Seit 15. 9. 1965 bin ich Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Universität München.

